



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

FACULTAD DE BIOLOGÍA

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN BIOLOGÍA

Curso 2020-2021

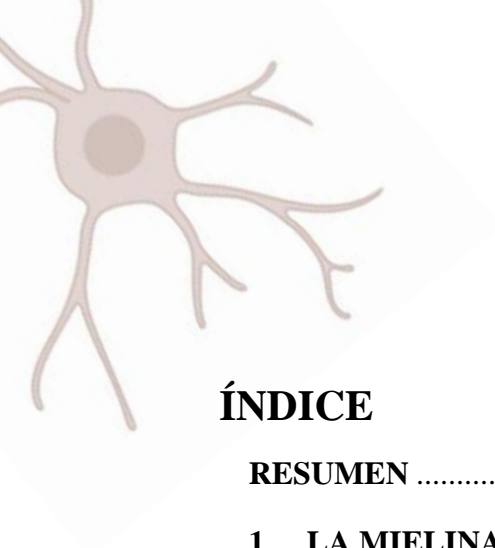
Nuevas terapias para patologías desmielinizantes del sistema nervioso

Novel therapies for demyelinating diseases of the nervous system



Autora:

Minerva Corrales Terrón



ÍNDICE

RESUMEN	1
1. LA MIELINA.....	2
2. DESMIELINIZACIÓN.....	3
3. TIPOS DE PATOLOGÍAS DESMIELINIZANTES.....	5
3.1. ESCLEROSIS MÚLTIPLE	5
3.2. ENCEFALOMIELITIS AGUDA DISEMINADA	5
3.3. LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA.....	5
3.4. MIELINÓLISIS PÓNTICA	6
3.5. ENFERMEDAD DE DEVIC.....	6
3.6. ESCLEROSIS CONCÉNTRICA DE BALO.....	6
3.7. ENFERMEDAD DE MARCHIAFAVA-BIRGAMI.....	6
4. TERAPIAS.....	6
5. ESCLEROSIS MÚLTIPLE.....	9
5.1. ORIGEN Y CAUSA	10
5.2. PROGRESIÓN	12
5.3. TERAPIAS ACTUALES	12
6. PAPEL DE SARS-COV-2 EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE	18
7. CONCLUSIONES	19
8. BIBLIOGRAFÍA	20

RESUMEN

Las enfermedades desmielinizantes afectan gravemente al sistema nervioso mediante la afección o la completa destrucción de la mielina. La mielina puede verse dañada por diferentes mecanismos patogénicos relacionados con el sistema inmune y con otros factores. Conocer cómo actúan estos mecanismos y cómo controlarlos es clave para poder aplicar las terapias adecuadas. Las terapias actuales son considerablemente mejores que en el pasado, sin embargo, es necesario seguir desarrollando e investigando para prevenir el daño y la pérdida axonal. Una de las estrategias terapéuticas que se lleva a cabo en enfermedades desmielinizantes es la neuroprotección y la remielinización. En este trabajo se presentan algunas enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central junto a las estrategias terapéuticas actuales y se indaga en una de las enfermedades desmielinizantes más importantes, la esclerosis múltiple, para la que se comparan las terapias que se encuentran en desarrollo. Además, se discute el posible papel del SARS-CoV-2 en la aparición de la esclerosis múltiple.

ABSTRACT

Demyelinating diseases severely affect the nervous system by damaging or destroying the myelin sheaths of the nerves. Myelin sheaths can be affected via diverse pathogenic mechanisms related to the immune system or due to other factors. It is key to know how these mechanisms work and how to control them to be able to implement the proper therapies. Current therapies are considerably better than in the past, however, carrying on with the development and the research in this field is necessary to prevent axonal damage and loss. Remyelination and neuroprotection are part of one of the most applied strategies in the field. In this work some of the most important demyelinating diseases are presented together with their current therapeutic strategies and further insight is given to multiple sclerosis, a main demyelinating disease, for which novel therapies are compared. Moreover, the possible role of SARS-CoV-2 in multiple sclerosis occurrence is discussed.

1. LA MIELINA

La mielina proporciona apoyo al axón siendo la responsable de la transmisión y propagación de los impulsos nerviosos en los axones de las neuronas. En el sistema nervioso central (SNC), la mielina está formada por oligodendrocitos mientras que en el sistema nervioso periférico (SNP) está formada por las células de Schwann. La vaina de mielina es una estructura membranosa grasa que envuelve las fibras nerviosas (**Figura 1**).

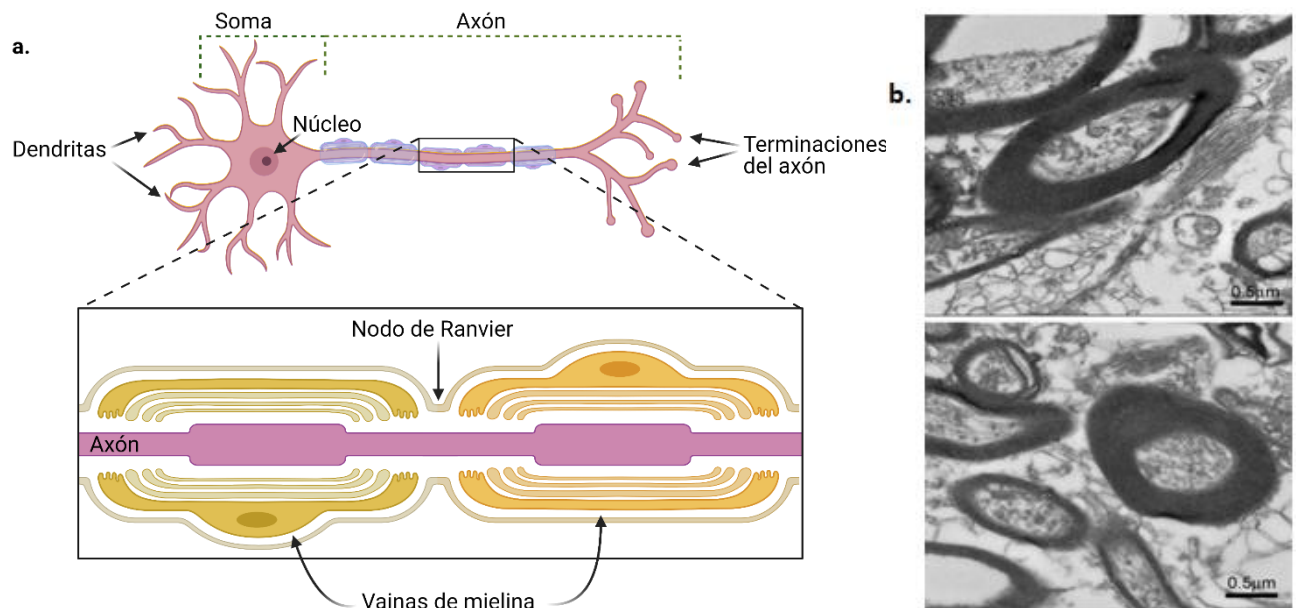


Figura 1. A. Estructura básica de una neurona mielinizada. B. Micrografías electrónicas axones mielinizados de humano. Pueden observarse axones mielinizados de varios tamaños y el grosor de las vainas de mielina que envuelve cada axón. Microtúbulos y neurofilamentos pueden ser identificados. Recogido de (Liu & Schumann, 2014).

Un solo oligodendrocito puede generar alrededor de 80-100 vainas de mielina diferentes en varios axones para promover la rápida conducción saltatoria haciendo posible la concentración de los canales dependientes de voltaje de sodio en los nodos de Ranvier (**Stadelmann et al., 2019; Xin & Chan, 2020**).

La mielina tiene una ultraestructura microscópica formada por varias capas de membrana plasmática (de células de Schwann en los nervios periférico y de oligodendrocitos en el SNC) donde se pueden ver en alternancia periódica capas densas a los electrones y capas menos densas a los electrones; estas capas reciben el nombre de línea densa mayor y línea intraperiódica, respectivamente. La línea densa mayor representa las superficies citoplasmáticas condensadas, es decir, membranas citoplasmáticas fusionadas. Las líneas intraperiódicas se sitúan entre las líneas densas y consisten en membranas externas, llamadas normalmente hojuelas externas, en aposición.

La composición mielínica consta de proteínas y lípidos; entre las proteínas más importantes encontramos la proteína básica mielínica o MBP (*myelin basic protein*) la cual es encontrada sobre todo en la línea densa mayor. La MBP es una cadena polipeptídica que al encontrarse asociada a membranas adopta estructuras de α -hélice y lámina β . La MBP es necesaria para unir estrechamente las superficies citoplasmáticas de las bicapas. En la línea intraperiódica, la interacción de la vaina de mielina en las superficies externas se entiende peor. Sin embargo, se cree que la proteína proteolípida o PLP (*proteolipid protein*) es la candidata ideal para ser la responsable de la fuerte interacción de las vainas de mielina vía dominio extracelular hidrofílico. Algunos estudios sugieren que la PLP proporciona adhesión y estabilidad a la mielina. Se ha observado que ratones que no tenían PLP presentan inflamación y degeneración axonal (Stadelmann et al., 2019).

Se sugiere que los oligodendrocitos y la mielina son especialmente responsables de la modulación de los cambios a largo plazo de la función del circuito neuronal (Xin & Chan, 2020). En diferentes especies los oligodendrocitos y las vainas de mielina se vuelven estables una vez formados. Los oligodendrocitos pueden influenciar múltiples aspectos de la función neuronal, incluyendo conducción axonal, eficacia sináptica, excitabilidad y plasticidad estructural.

Cualquier fallo en la formación de precursores de oligodendrocitos, como en oligodendrocitos ya formados y maduros y/o mielina, da lugar a la indebida configuración de la mielina o directamente la ausencia de ella, lo cual provoca una o varias patologías desmielinizantes. Se discute a continuación el proceso de desmielinización y las patologías desmielinizantes más comunes.

2. DESMIELINIZACIÓN

La desmielinización es el proceso por el cual la vaina de mielina se daña o desaparece por completo. Las patologías desmielinizantes del sistema nervioso central (SNC) pueden ser clasificadas en diferentes categorías debido a su causa (Love, 2006). La desmielinización puede ser causada por procesos inflamatorios, desmielinización por causa vírica, causada por desórdenes metabólicos agudos, formas hipóxicas o isquémicas de desmielinización y causada por compresión focalizada.

Dentro de la desmielinización provocada por procesos inflamatorios se distinguen esclerosis múltiple, encefalomielitis diseminada aguda y la leucoencefalitis hemorrágica aguda. La más común de estas tres enfermedades es la esclerosis múltiple que es patológicamente y genéticamente heterogénea.

La desmielinización puede iniciarse por la entrada de un virus u otro antígeno, por el momento desconocido (**Figura 2**). La entrada de este organismo desconocido activa el proceso inmunológico para destruirlo. En el tejido nervioso, ocurre lo mismo que en otros tejidos. Las células de la glía presentan el antígeno al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) que activará los linfocitos T. Esta activación provoca la expresión de factores quimiotácticos, citocinas (interleucinas, interferón, TFN...) y radicales libres. Además, los linfocitos B sintetizan anticuerpos contra el antígeno. Todo esto genera una respuesta inflamatoria que daña la mielina (**Oliva, 2004**).

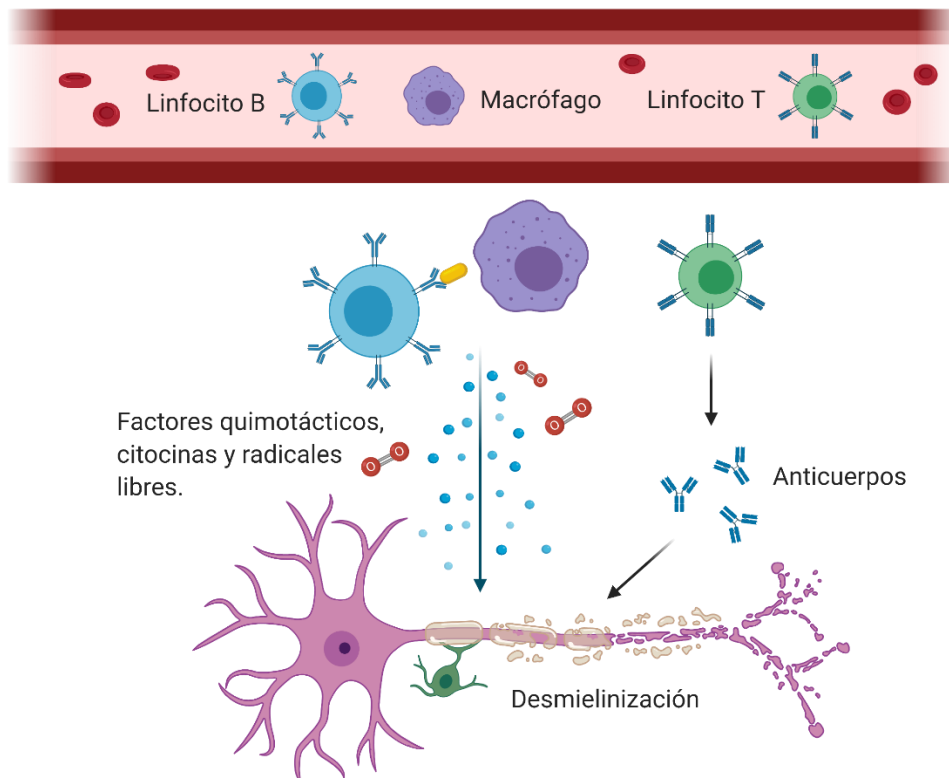


Figura 2. Proceso de desmielinización y respuesta inflamatoria. La respuesta inflamatoria producida por la entrada de un antígeno es responsable de la desmielinización. Los linfocitos T activados por el MHC provocan la expresión de factores dañinos y anticuerpos.

Cuando la mielina se daña o se destruye, los nervios pierden la capacidad de transmisión del impulso nervioso y aparecen ciertas patologías características. Hay varias patologías que comparten esta causa y son descritas a continuación junto a la mielinólisis pónica y la enfermedad de Miarchiafava-Birgami que se caracterizan por otras causas.

A rasgos generales, las consecuencias de la desmielinización son fatales y los síntomas aparecen progresivamente. Normalmente la desmielinización resulta en la pérdida de la visión (en muchas de las enfermedades el nervio óptico está afectado), en pérdida de la fuerza muscular, espasmos, pérdida de la coordinación, dolor general y mal funcionamiento del intestino, vejiga y otros órganos. Estos síntomas se deben a la pérdida de integridad del axón una vez producida la desmielinización. Cuando la mielina es destruida, la conducción de las señales resulta afectada, lo que provoca la pérdida de la velocidad en la conducción del impulso nervioso dando lugar a un desequilibrio metabólico

resultando en la desorganización o incluso la desintegración del axón en particular y, por lo tanto, del sistema nervioso y sus conexiones periféricas.

3. TIPOS DE PATOLOGÍAS DESMIELINIZANTES

En este apartado se comentan las patologías desmielinizantes más importantes (**Toro, 2000**):

3.1. ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria en la que hay una reacción linfocitaria y mononuclear en el parénquima del SNC, produciéndose una fuerte desmielinización pero con conservación de los axones. En esta enfermedad se produce un daño de los oligodendrocitos con proliferación astrocítica, responsable de la inflamación. Todo esto da lugar a la placa de desmielinización, lesión patológica más característica de la enfermedad.

3.2. ENCEFALOMIELITIS AGUDA DISEMINADA

La encefalomielitis aguda diseminada se debe también a una reacción inflamatoria del SNC predominante en la sustancia blanca. Pueden verse focos de desmielinización acompañando a esta reacción inflamatoria, muchas veces provocada por la entrada de un virus o por una vacuna, aunque pueden darse casos esporádicos, sin causa aparente.

Esta patología es más frecuente en niños que en adultos. Tiene un mejor pronóstico que la esclerosis múltiple teniendo un curso normalmente monofásico. A veces es difícil diferenciar esta enfermedad con la esclerosis múltiple en el diagnóstico.

3.3. LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA

También conocida como enfermedad de Richardson. Se observa en pacientes con trastornos linfoproliferativos, como pueden ser la enfermedad de Hodgkin, leucemia linfocítica y linfosarcomas. Se puede presentar también en personas con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Además, el JC papovavirus, un poliomavirus muy común que afecta de forma asintomática, ha sido encontrado en la mayoría de los casos de pacientes con esta enfermedad. Esta patología provoca cambios de personalidad y demencia en forma subaguda, así como hemianopsia (falta de visión que afecta únicamente a la mitad del campo visual), disartria (dificultad para mover los músculos de la boca, cara y del sistema respiratorio superior) y ataxia para la marcha debido a las múltiples lesiones microscópicas progresivas que provocan la desmielinización en la sustancia blanca del cerebro. El curso de la enfermedad lleva al paciente a la muerte en un periodo corto de algunos meses.

3.4. MIELINÓLISIS PÓNTICA

La causa real de la mielinólisis no es clara, pero se cree que se debe a problemas metabólicos o vasculares. Está también asociada a otras enfermedades como son la enfermedad de Wilson, la de Wernicke, las nefropatías y la cirrosis, por lo que se ve en pacientes alcohólicos y pacientes a los que se les corrige con una hiponatremia. La lesión compromete toda la base del puente trocoencefálico y puede descender hasta el mesencéfalo provocando una desmielinización importante.

3.5. ENFERMEDAD DE DEVIC

Su otro nombre es neuromielitis óptica de Devic y es una variante de la esclerosis múltiple. En esta enfermedad ocurre una neuritis óptica bilateral acompañada de una mielitis transversa. Se compromete el nervio óptico y la médula espinal. Este compromiso puede ser simultáneo o separado en el tiempo. Al igual que la esclerosis múltiple, puede ser tratada con esteroides.

3.6. ESCLEROSIS CONCÉNTRICA DE BALO

Es otra variante de la esclerosis múltiple. Se observan anillos concéntricos de desmielinización que alternan con otros de mielina normal. Por lo general, esta patología tiene un curso fatal.

3.7. ENFERMEDAD DE MARCHIAFAVA-BIRGAMI

Se observa principalmente en hombres italianos adictos al vino. Se caracteriza por una necrosis de la porción medial del cuerpo calloso. La demencia es uno de los síntomas clínicos más comunes. No existe tratamiento específico.

4. TERAPIAS

La desmielinización produce en última instancia la destrucción del sistema nervioso. La terapia en enfermedades desmielinizantes es fundamental para poder proteger la integridad de los axones y la conducción de las señales o, incluso, para recuperar la mielinización de las células nerviosas.

El proceso de remielinización ha sido desde hace años el objetivo central de estudio para mejorar el pronóstico de las enfermedades desmielinizantes. La remielinización es el proceso por el cual se produce una regeneración de la mielina que cubre las fibras nerviosas. Los avances en el estudio de este fenómeno han esclarecido los mecanismos que se llevan a cabo en la remielinización, lo que ha traído consigo ensayos clínicos y el desarrollo de medicamentos para tratar estas enfermedades y motivar el proceso.

Esta respuesta regenerativa se ve más claramente en animales jóvenes después de haber sufrido lesiones desmielinizantes o en humanos, después de tener lesiones provocadas por esclerosis

múltiple; aunque en pacientes con esta enfermedad, la remielinización falla al final del proceso. (Franklin & Ffrench-Constant, 2017).

Las terapias de remielinización tendrán como objetivo impulsar el soporte metabólico al axón y restaurar los nodos de Ranvier, cruciales para facilitar la conducción y, por lo tanto, para la propagación del impulso nervioso.

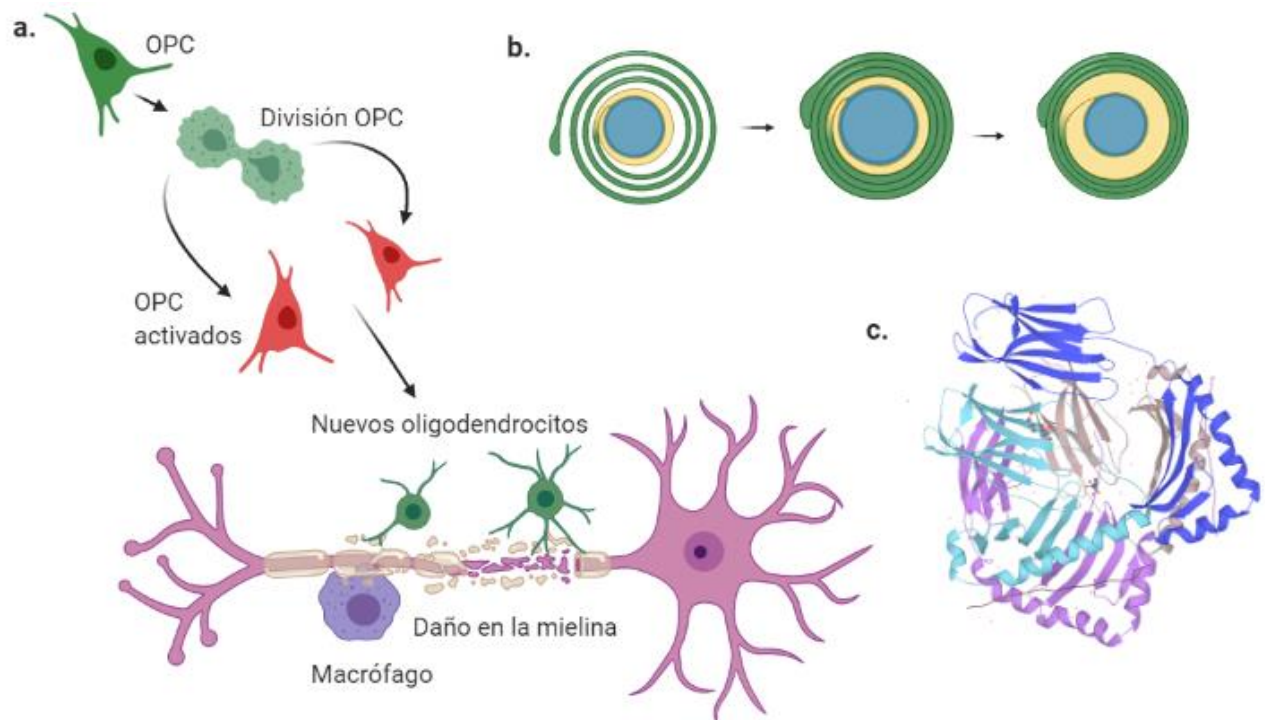


Figura 3. A. Proceso de remielinización. Las OPCs se dividen dando lugar a OPC activados que formarán nuevos oligodendrocitos que restauran el daño en la vaina de mielina. El macrófago fagocita los restos celulares. **B. Enrollamiento y compactamiento de la mielina por el oligodendrocito.** Se forma primero la membrana de la vaina y después el citoplasma del oligodendrocito forma el interior. **C. Estructura terciaria de la proteína básica mielinica (MBP)** recogido de ("MBP - Myelin basic protein - Homo sapiens (Human) - MBP gene & protein", 2020).

Franklin & Ffrench-Constant postulan que en las áreas del SNC donde ha ocurrido el daño de mielina, la remielinización ocurre debido a la activación de las células progenitoras de oligodendrocitos (OPCs) que se dividen formando nuevos oligodendrocitos. Tanto las células progenitoras que están en la lesión, como las que solo están alrededor pueden contribuir a la remielinización, migrando a la lesión después de activarse. Los macrófagos tienen una importancia crucial, fagocitando primero los restos de mielina y promoviendo la respuesta regenerativa. Después de este mecanismo que se ilustra en la **Figura 3.a**, la formación de la mielina ocurre en tres pasos:

1. La expresión de la proteína básica mielinica y otras proteínas mielinicas.
2. El inicio del enrollamiento de la mielina en el axón.

3. La formación de la vaina de mielina compacta con múltiples capas, elaborando primero la membrana de la vaina y culminando con la extrusión del citoplasma.

Por otra parte, el daño mediado por una respuesta inmune es poco probable que pueda ser prevenido solo con antiinflamatorios. Estos mecanismos pueden ser amplificados por mecanismos de neurodegeneración en axones dañados que incluyen degeneración transináptica o transporte retrógrado o anterógrado axonal, poda neuronal sináptica y la muerte de oligodendrocitos y neuronas. Debido a esto, la neuroprotección tiene como objetivo la prevención del daño y la muerte celular evitando diferentes microambientes tóxicos producidos por estrés oxidativo, mal balance iónico, mal balance de metabolitos, apoptosis, falta de energía, etc. e incentivar otros que son beneficiosos, por ejemplo, apoyo del factor trófico o remielinización (**Villoslada, 2016**).

Como se ha comentado anteriormente, la regulación de la remielinización ha sido uno de los objetivos más perseguidos por las nuevas terapias para las patologías desmielinizantes, intentando buscar a su vez moléculas que promuevan la reparación de los daños en la mielina.

Estudios de neuropatologías desmielinizantes han demostrado que, en enfermedades como la esclerosis múltiple, la densidad de axones y marcadores de daño axonal grave son menores en áreas que han sufrido remielinización que en áreas desmielinizadas lo que sugiere que la remielinización ofrece neuroprotección. Sin embargo, debido a que la mielina es más fina y corta después de la remielinización que la mielina que no ha sufrido ningún daño, que la remielinización ofrezca esta protección no está del todo claro. En experimentos con ratones donde se ha usado cuprizone (tóxico para los axones) y después se ha inducido la remielinización, ha habido una pérdida importante de axones, por lo que no parece que se ofrezca una neuroprotección completa (**Lubetzki et al., 2020**).

Casi todos los mecanismos identificados de daño cerebral que han sido propuestos como diana terapéutica para la neuroprotección (**Villoslada, 2016**) pueden verse en la **Figura 4**. Se ha tratado de imitar algunos de los procesos biológicos específicos del SNC (señalización del factor trófico, guía axonal, formación de mielina, etc) o críticos para las neuronas (apoptosis, balance iónico, etc.) en terapias experimentales. Las vías de neuroprotección incluyen **1)** Activación de la vía de la degeneración axonal activa (mediada por una bajada de los niveles de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) gracias a la activación de NMNAT2, PHR1 y Sarm1). **2)** Señalización del factor trófico (PI3K, MAPKK, NFkB); **3)** Estrés oxidativo (inducido por células inflamatorias y disfunción de la mitocondria). **4)** Bajada de energía (debido al deterioro mitocondrial y la elevada demanda de los canales de calcio). **5)** Bloqueo del transporte axonal (fallo mitocondrial, fallo en la señalización y en complejos moleculares que se dirigen al soma, nodos de Ranvier o fallo en la sinapsis). **6)**

Desequilibrio iónico (debido a la redistribución de los canales de calcio y cambios en su actividad dando lugar a un incremento del calcio intracelular). **7)** Excitotoxicidad (mediada por el exceso de glutamato con señalización a través de los receptores NMDA). **8)** Remielinización (con el repoblamiento de las OPC en las áreas desmielinizadas, que vuelven a ser mielinizadas por oligodendrocitos maduros, que proporcionan apoyo metabólico al axón (NAA o PC). **9)** Efectos de protección de astrocitos (gracias a los factores tróficos IGF-1 o BDNF, sustratos metabólicos como lactato, o señales de supervivencia como CD200-CD200L) y la microglía M2.

Además, muchas terapias de regeneración, por ejemplo, con células madre, pueden producir beneficios gracias a los efectos de neuroprotección, incluyendo la producción de factores tróficos, la supresión de la inflamación local o promoviendo un microambiente de apoyo a las neuronas, axones y oligodendrocitos.

La neuroprotección secundaria puede conseguirse restaurando el suministro de sangre en isquemias o disminuyendo la excitación neuronal que se produce en la actividad epiléptica o, como en el caso de la esclerosis múltiple, disminuyendo la inflamación del SNC usando medicamentos inmunomoduladores.

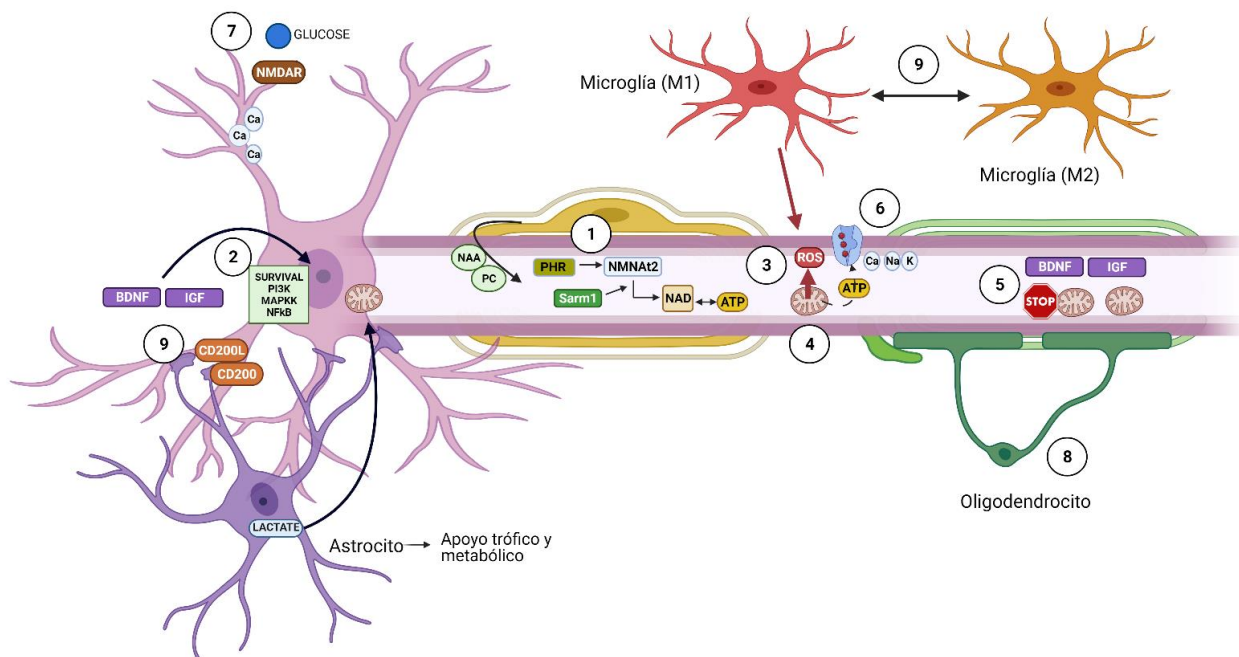


Figura 4. Dianas propuestas en terapias de neuroprotección. Adaptado de (Villoslada, 2016).

5. ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple es una enfermedad crónica, inflamatoria, desmielinizante y neurodegenerativa del SNC. Es heterogénea, multifactorial y está relacionada con la respuesta

inmune y causada por un complejo de interacciones genético-ambientales. Es una de las enfermedades neurológicas más estudiadas a nivel epidemiológico y es la primera causa de discapacidad por causa no traumática en jóvenes adultos (**Filippi et al., 2018**). El término «enfermedad desmielinizante» se suele reservar para la esclerosis múltiple (EM) por ser la más frecuente y representativa de este grupo de trastornos (**Oliva, 2004**).

5.1. ORIGEN Y CAUSA

La mayoría de las evidencias clínicas y experimentales sugieren que la esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmunitaria producida por la desregulación de la respuesta inmunitaria adaptativa. En el SNC de los pacientes que padecen esta enfermedad pueden apreciarse unas placas que contienen infiltrados de linfocitos y células mieloides y acumulaciones de linfocitos T y B, derivados de la expansión clonal, en las lesiones del SNC y en el líquido cerebroespinal. Además, en el líquido cerebroespinal de los pacientes pueden observarse anticuerpos monoclonales que proporcionan evidencia de maduración antígeno-dependiente. (**Lünemann et al., 2020**).

Las causas de la esclerosis múltiple son todavía desconocidas, aunque se sabe que es el resultado de la susceptibilidad genética y de factores de riesgo ambientales.

Se han apuntado dos hipótesis acerca de la etiología de la esclerosis múltiple (**Sparaco & Bonavita, 2021**):

- La hipótesis de la autoinmunidad “fuera-dentro” donde los linfocitos T autorreactivos están desregulados en la periferia y consiguen cruzar la barrera hematoencefálica y dentro del SNC, junto con los macrófagos y las células B, inician el proceso de desmielinización dañando axones y neuronas.
- La otra hipótesis explica que la enfermedad es producida al contrario, es decir, la degeneración primaria ocurre desde el principio de la enfermedad y continúa durante el curso de la enfermedad. Esta es la hipótesis de la autoinmunidad “dentro-fuera”. Esta hipótesis propone que la mala funcionalidad ocurre dentro del SNC, como se sospecha de otros desórdenes neurodegenerativos como el Alzheimer o el Parkinson. Por lo tanto, la esclerosis múltiple será principalmente una enfermedad degenerativa acompañada por varios grados de inflamación, desencadenando la formación de epítomos antigénicos como la glicoproteína mielínica de los oligodendrocitos, la proteína básica mielínica y la proteína proteolítica.

Cualquiera de las dos hipótesis explicadas, tienen como características claves la inflamación y la neurodegeneración, muy particulares de la esclerosis múltiple.

En cuanto a factores de riesgo que pueden contribuir a padecer esclerosis múltiple se encuentran factores de vida y ambientales. Estos factores pueden afectar durante un marco de tiempo determinado (**Filippi et al., 2018**), como pueden ser los bajos niveles de vitamina D durante el embarazo. El riesgo más ampliamente conocido por estar relacionado con la esclerosis múltiple es la infección por el virus Epstein-Barr (EBV) en la adolescencia o la etapa adulta temprana, así como el consumo de tabaco, falta de exposición solar (relacionado con la vitamina D) y obesidad.

De todos estos factores, el más interesante es la infección por el EBV ya que el 100% de los pacientes con esclerosis múltiple son seropositivos a este virus, según estudios epidemiológicos. De hecho, EBV tiene el potencial de causar desmielinización después de la infección primaria, aunque los mecanismos son desconocidos. Es conocido que durante la fase lítica de EBV, los linfocitos B procesan un péptido de EBV que es estructuralmente similar a un péptido inmunodominante de la proteína básica mielínica. Esto explica la reactividad cruzada de los linfocitos T receptores entre EBV y antígenos de mielina en los pacientes con esclerosis múltiple (**Haahr et al., 2004**).

El riesgo de aparición de esclerosis múltiple se incrementa si un familiar tiene la enfermedad (**Love, 2006**). La evidencia más consistente sobre el papel de los factores ambientales en la aparición de la enfermedad proviene de la prevalencia y de estudios de migración. La prevalencia de la esclerosis múltiple depende marcadamente de la zona geográfica. En España se registra una prevalencia de entre 32 a 65 casos/100000 personas, menor que en países del norte y mayor que los países situados en el hemisferio sur (**Pugliatti et al., 2002**).

La migración de personas entre los 11 y 45 años a áreas con mayor prevalencia incrementa el riesgo de desarrollar esclerosis múltiple, incluso por encima del riesgo que tienen los nativos de la zona con esa prevalencia. Los estudios genéticos han mostrado una relación entre esclerosis múltiple y las regiones con el MHC situado en el cromosoma 6p12. Dentro de las poblaciones del norte de Europa, parece que se puede atribuir al antígeno Leucocitario Humano DR2, ahora referido como HLA-DRB1*1501 (HLA-DR2). En todos los estudios realizados de familias con esclerosis múltiple hasta ahora, este HLA (o MHC) ha sido el único que parece tener gran importancia para hacer susceptible a un sujeto de la enfermedad. De hecho, poblaciones con una gran concentración del haplotipo DR2, como los escoceses, aparecen con una de las prevalencias más altas para la esclerosis múltiple (**De Jager & Hafler, 2010**).

5.2. PROGRESIÓN

Las manifestaciones clínicas de la esclerosis múltiple y el curso de la enfermedad son heterogéneos **(Filippi et al., 2018)**. En la mayoría de los pacientes aparecen episodios reversibles de déficits neurológicos (conocidos como recaídas) y normalmente duran días o semanas caracterizando las fases iniciales de la enfermedad, lo que se conoce como síndrome clínicamente aislado (SCA) y caracteriza a la esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR). A medida que avanza la enfermedad, se desarrollan déficits neurológicos permanentes y la progresión hacia una discapacidad de importancia clínica se vuelve prominente, conocida como esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP).

Una minoridad de pacientes tiene una esclerosis progresiva desde la aparición de la enfermedad, y se denomina esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP). Esta EMPP aparece en el 10-15% de los pacientes, con una constante acumulación de discapacidades desde el inicio de la enfermedad, sin remisiones o recaídas **(Pluchino et al., 2020)**.

Como se ha comentado anteriormente, la esclerosis múltiple afecta a jóvenes adultos, concretamente en un rango de edad de entre 20 y 40 años con más prevalencia en mujeres, aunque algunos pacientes experimentan el primer evento de desmielinización durante la infancia o la adolescencia, típicamente en la forma de EMRR.

En la esclerosis múltiple, la desmielinización puede ir seguida de una remielinización natural, generando una respuesta regenerativa en la mielina de los axones formando nuevos oligodendrocitos. Sin embargo, en la etapa final del proceso los pacientes experimentan una remielinización inadecuada que hace imposible la total recuperación de la mielina.

5.3. TERAPIAS ACTUALES

Aunque no existe un tratamiento de curación todavía para los pacientes con esclerosis múltiple se ha avanzado considerablemente con relación a los medicamentos proporcionados para controlar la enfermedad durante los últimos 20 años. De esta misma manera, las dianas terapéuticas se han modificado también, evolucionando desde solo intentar reducir las tasas de recaída a poder controlar completamente la enfermedad.

Los medicamentos que modifican la enfermedad para tratar la esclerosis múltiple no pueden prevenir la inflamación del tejido ni, por lo tanto, el daño producido. Existe una tasa acelerada de daño neuroaxonal en el cerebro y la retina en las etapas tempranas de la enfermedad debido a la actividad inflamatoria local **(Pulido-Valdeolivas et al., 2020)**. Por esta razón, los estudios deben centrarse en buscar estrategias de neuroprotección para la esclerosis múltiple en esta ventana óptima

de tratamiento. Otras terapias nuevas, podrían centrarse en compartimentalizar la inflamación, lo que supondría un gran reto, pero lo cual tendría que ser investigado en los próximos años.

La remisión total o parcial de la enfermedad puede conseguirse con el mantenimiento de las terapias actuales, proporcionadas continuamente sin ningún tipo de interrupción o bajada de la dosis. Para poder conseguir que la remisión de la enfermedad dure sin el uso de medicación se pueden aplicar las llamadas terapias de reconstitución inmunológica (IRTs: immune reconstitution therapies), las cuales incluyen trasplantes de células madre hematopoyéticas, la toma de cladribina (**Tabla 1**) y terapias de agotamiento celular con anticuerpos (haciendo perder a los linfocitos T la capacidad de destruir células) como, por ejemplo, utilizando alemtuzumab que tiene como diana leucocitos CD52+ o rituximab y ocrelizumab que tienen leucocitos CD20+ como diana (**Lünemann et al., 2020**).

Tipo de terapia	Concepto terapéutico	Aplicación	Ejemplos	Eficacia	Riesgo de efectos adversos	Probabilidad de recaídas	Si recaída
Terapias actuales	Inmunosupresión persistente, inmunomodulación	Tratamiento continuo	IFN β , dimetil fumarato, natalizumab, fingolimod	De baja a muy alta, puede inducir remisión a largo plazo	Inmediatamente en el inicio del tratamiento es bajo y muy probable que incremente	Probable	Cambiar a un tratamiento más fuerte
Terapias de reconstitución inmunológica	Inmunosupresión a corto plazo reconstitución inmunológica	Tratamiento espaciado, rápida o de una sola vez	Alemtuzumab, rituximab, cladribina, trasplante de células madre hematopoyéticas	De alta a muy alta, puede aparecer remisión a largo plazo, potencialmente curativa	Inmediatamente después del tratamiento son altos y muy probable que se reduzcan con el tiempo	Menos probable	Se debe repetir el tratamiento

Tabla 1. Comparación de las terapias actuales con las terapias de reconstitución inmunológica (IRTs). Adaptado de (Lünemann et al., 2020).

Las **terapias de reconstitución inmunológica** son terapias llamadas de inducción que tienen como objetivo parar o curar la esclerosis múltiple antes de que las consecuencias de la enfermedad sean más graves. Alemtuzumab, un anticuerpo monoclonal autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con EMRR, es la terapia que mejor se acerca a la definición de terapia de inducción, pero frecuentemente es administrada después de un fallo mayor (**Muraro et al., 2017**).

Ocrelizumab o Rituximab actúan como anticuerpos monoclonales que reconocen los antígenos CD20, expresado en un gran número de linfocitos B (inmaduros, transicionales, *naive* y de memoria) y expresado en aproximadamente un 5% de los linfocitos T en circulación. Rituximab y Ocrelizumab pueden hacer que la concentración de linfocitos de estas características baje por combinación de mecanismos efectores, incluyendo la citotoxicidad dependiente de complemento, citotoxicidad y fagocitosis celular dependiente de anticuerpo.

En ensayos clínicos para la investigación de esclerosis múltiple, la utilización de anticuerpos con diana en linfocitos CD20 reduce el número de linfocitos B en más de un 90% de los niveles basales en sangre. De este mismo modo también hace más bajo el número de células B en el líquido cerebroespinal y los espacios perivasculares cerebrales.

Sin embargo, hay ciertos mecanismos que necesitan controlarse con la modulación de los linfocitos T y no solo de los linfocitos B. Esto debe perseguirse mediante la eliminación de células B productoras de citoquinas proinflamatorias y con la reducción de la función de presentación de antígeno de los linfocitos B.

Además, en pacientes con neuromielitis óptica y algunos individuos con esclerosis múltiple la reaparición en sangre de linfocitos de memoria después de la terapia anti-CD20 puede ser asociada con una recaída de la enfermedad. Por esto mismo, estas inmunoterapias no hacen que el paciente tenga un sistema inmune completamente sano o el restablecimiento de la tolerancia inmunológica que se busca o, al menos, no en el 100% de los casos (**Lünemann et al., 2020**).

El **trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas** ha sido estudiado durante los últimos años como terapia potencial para pacientes con esclerosis múltiple. De hecho, se ha demostrado una gran eficacia en términos de control de la inflamación y ralentización o, incluso, reparación de la pérdida de función neurológica. Este tipo de trasplante tiene un procedimiento con varios pasos que hace posible la destrucción del sistema inmune y su reconstitución a partir de una célula madre hematopoyética. Los resultados de varios estudios han demostrado que esta terapia puede completamente suprimir la actividad de la esclerosis múltiple durante 4 o 5 años en el 70-80% de los pacientes. Es necesario indicar que los pacientes que más pueden beneficiarse de este tratamiento son jóvenes y padecen una esclerosis múltiple inflamatoria. Se deben tener en cuenta al mismo tiempo los efectos adversos de esta clínica. En un análisis de 169 pacientes, 79% de los efectos adversos no neurológicos tempranos aparecieron después de la inmunosupresión incluyendo fiebre neutropénica, sepsis, infecciones urinarias y reactivaciones virales. En el 17% de los pacientes de otro estudio, después de 60 días del trasplante, se reportó toxicidad neurológica. Alopecia temporal y amenorrea son efectos adversos comunes. En mujeres, el riesgo de infertilidad parece ser mínimo (**Muraro et al., 2017**).

Por otro lado, investigaciones preclínicas han demostrado una habilidad inesperada de **las células madre neuronales** que puede que consigan revertir o prevenir la persistente acumulación de discapacidades en las formas progresivas de la esclerosis múltiple, reemplazando cualquier célula dañada del SNC, proporcionando apoyo neurotrófico e inhibiendo las respuestas del sistema inmune

in vivo (**Pluchino et al., 2020**). Las investigaciones actuales en el trasplante autólogo de células madre neuronales muestran resultados muy prometedores. En cambio, hay una gran dificultad en trasladar los estudios preclínicos a la clínica hoy en día. Las investigaciones de esta terapia, la cual tiene como diana el SNC y que busca tanto neuroprotección como remielinización, consiguiendo la regeneración de las células neuronales, se encuentran todavía en fase II y normalmente se llevan a cabo en fetos humanos. Se necesitan células capaces de diferenciarse en linajes neuronales; se pueden utilizar células madre embrionarias, células pluripotenciales inducidas o llevar a cabo la transdiferenciación a células neuronales a partir de células somáticas. Sin embargo, aunque los resultados de estudios en fase II son prometedores, es necesaria más investigación para entender la seguridad clínica de este método. Asimismo, es prudente tener en cuenta cómo se realizaría el trasplante de estas células después de diferenciarlas. Al mismo tiempo, es necesario considerar que estas nuevas células trasplantadas podrían provocar una reacción inmunológica en el paciente y destruir el tejido, al igual que hace la enfermedad. Para evitar lo anterior, parece que el trasplante autólogo de células madre neuronales es preferible, pero la realidad es más compleja, hay posibilidad de que existan de antemano defectos genéticos en las células del paciente. Esto constituiría un efecto adverso importante, lo cual es necesario tener en presente en las investigaciones futuras.

En cuanto a la **remielinización directa**, los modelos animales han proporcionado las dianas para la remielinización en el cerebro y en la médula espinal, abriendo el camino para trasladar los modelos preclínicos a la clínica humana (**Lubetzki et al., 2020**). Este tipo de ensayos se han realizado principalmente con pacientes que padecen neuromielitis óptica y solo en algunos con EM progresiva. La mayoría de los estudios que se recogen en este artículo no han obtenido resultados muy prometedores y no se han descrito efectos adversos tampoco. Solo en dos de los estudios parecía vislumbrarse cierta reparación, sin embargo, no ha sido posible todavía conseguir la neuroprotección y remielinización necesarias para remitir o curar la enfermedad, ya que al final del proceso la regeneración de mielina es inadecuada y falla.

Los **medicamentos orales inmunomodulatorios**, con distintos modos de acción y dianas (**Derfuss et al., 2020**), entran dentro de las terapias que modifican la enfermedad, explicadas anteriormente, y que funcionan para la forma de EMRR. Estas terapias han evolucionado mucho en la última década (**Tabla 1**), mejorando la especificidad y la seguridad. Entre ellas se han desarrollado recientemente moduladores terapéuticos para el receptor de esfingosina-1-fosfato (S1PR), el cual es un receptor acoplado a la proteína G, que regulan la proliferación, la migración de las células y el citoesqueleto y promueven la angiogénesis. El desarrollo de estos nuevos

medicamentos orales en fase II y III de los ensayos clínicos, abrirá el camino para adaptar la terapia a las características individuales que presente cada paciente y para el estudio de tratamientos combinatorios.

Es pertinente mencionar los avances que se están llevando a cabo en el estudio de los **RNAs no codificantes largos (lncRNS)**, ya que podrían servir como diana en la terapia para muchas enfermedades, además de para la esclerosis múltiple. Los RNA no codificantes largos son cadenas de RNA que no codifican para ninguna proteína y que no superan los 200 nucleótidos de longitud. Son reguladores clave de una gran cantidad de genes relacionados con la proliferación celular, diferenciación, desarrollo y apoptosis celular, sobre todo participan en la diferenciación de células del sistema inmune y la activación del sistema inmune adaptativo. Pueden regular la expresión de los genes interaccionando directamente con una proteína, con el RNA o el DNA por complementariedad de bases o interacciones estructurales (**LI et al., 2020**). Aunque es necesaria mucha más investigación para saber cómo actúan estos RNA y en qué momento su desregulación es tan crucial, se ha demostrado que su mal funcionamiento está relacionado con varias enfermedades autoinmunes, incluyendo la esclerosis múltiple.

Los lncRNAs pueden utilizarse como diana en la esclerosis múltiple ofreciendo diferentes ventajas. Por ejemplo, los lncRNAs nucleares son reguladores específicos los cuales podrían usarse como dianas para desarrollar fármacos que tuvieran como blanco un locus particular específico en la cromatina. Sin embargo, como se ha mencionado en el párrafo anterior, son necesarios más esfuerzos para entender las estructuras y funciones de estos RNA en la esclerosis múltiple y otras enfermedades.

Otra posibilidad, muy prometedora, para la terapia de la esclerosis múltiple es el uso de **péptidos con diana en las lesiones específicas del cerebro**. Gracias a la nanotecnología aplicada a los sistemas de entrega de fármacos, los péptidos pueden diseñarse de manera que entreguen el fármaco a una región específica, en este caso, en las lesiones del SNC (**Rayatpour & Javan, 2021**). Este tipo de terapia ofrece muchas ventajas en comparación con las terapias actuales, ya que, al aumentar la especificidad, aumenta la concentración en el sitio de la lesión. Debido a la especificidad se reducirán ciertos efectos adversos al posibilitar la administración de una menor cantidad de medicamento.

El mecanismo de entrada es vía transcitosis mediada por receptor, el péptido tiene una gran capacidad para elegir el sitio donde se encuentra la patología gracias a que los receptores se encuentran sobreexpresados en los vasos endoteliales cercanos a la lesión. Las interacciones péptido-receptor llevan a la internalización del receptor que forma una vesícula junto al péptido y atraviesa la célula, evitando la degradación, llegando al otro lado de la célula y liberando el contenido por

exocitosis. Las lesiones en la EM son muy heterogéneas, tanto a nivel celular como molecular, por esto mismo un mayor entendimiento ayudará a perfeccionar la liberación del medicamento por el péptido siendo posible adaptarse a las características individuales de cada paciente en el curso de la enfermedad.

Autor	Lünemann et al., 2020	Muraro et al., 2017	Pluchino et al., 2020	Lubetzki et al., 2020	Derfuss et al., 2020	LI et al., 2020	Rayatpour & Javan, 2021	Izadi et al., 2020
Tipo de terapia	Reconstituciones inmunológicas: Ocrelizumab y Rituximab	Transplante autólogo de células madre hematopoyéticas	Células madre neuronales para EM progresiva	Remielinización con fármacos con dianas en el SNC	Inmunoterapia de administración oral	Medicamento con diana más específica, lncRNAs	Nanotecnología de péptidos directa a las lesiones cerebrales	Terapia de ozono
Remielinización	No	No	Si	Si	Si	Si	Si	No
Neuroprotección	Si, secundaria	Si, secundaria	Si	Si, junto a la remielinización	Si	Si	Si	Si
Diana principal	CD20 linfocitos B y T	Sistema inmune	SNC	SNC	SPR1 receptor mejor que el que tiene figolimob y comparación de diferentes dianas.	lncRNAs	Lesiones en el microambiente de la EM	Th17
Características de los pacientes	No especificado	Jóvenes y con EM inflamatoria	Solo estudios con fetos humanos	Pacientes con neuromielitis ópticas y algunos con EM progresiva	EMRR	No especificado	No especificado	EMRR y otros; en total 20 pacientes
Expectativas	No el 100% de los casos completamente sanos después de la terapia	Mejora neurológica. Suprime la enfermedad en el 70-80% de los pacientes durante 4-5 años. Los últimos estudios han demostrado eficacia y seguridad.	Situación compleja. Inhibición de las citoquinas inflamatorias y promueve la angiogénesis para remielinización. Buenos resultados hasta ahora.	La mayoría sin efectos clínicos prometedores.	Mejora de la eficacia y la seguridad de los medicamentos administrados oralmente	Son reguladores específicos de locus en la cromatina. Podría aplicarse en terapia individual para cada tipo de EM que presente cada paciente.	Muy prometedor	Buenos resultados. Bajan los niveles de Th17 (relacionado con la EM), controlando la respuesta inmune y por lo tanto la autoinmunidad.
Etapas de ensayo clínico	Hasta fase III	Hasta fase III	Fase II mayoritariamente	Preclínicas	En clínica y algunas fases preclínicas	Propuesta como posible terapia	Propuesta como posible terapia	Propuesta como posible terapia
Efectos adversos	Riesgo de aparición de la enfermedad una vez terminado el tratamiento. Riesgo de formación de nuevas redes inmunomoduladoras o de otras enfermedades autoinmunes.	Formación de nuevas redes inmunomoduladoras o de otras enfermedades autoinmunes. Alopecia temporal y amenorrea. En mujeres, el riesgo de infertilidad parece ser mínimo.	Puede ser muy invasivo. Administración de las NSC. Dificultad para trasladar resultados preclínicos a la clínica. Se necesita combinar la neuroprotección con la regeneración y remielinización.	No descritos	Aunque eficacia y seguridad mejorada, aún se mantienen el riesgo de recaída una vez terminado el tratamiento y riesgo de aparición de enfermedades secundarias.	No descritos	Reduce los efectos secundarios ya que es posible disminuir la concentración de medicamento administrado	Si hay una disregulación mayor afectará a todo el sistema inmune. Si bajan mucho los niveles de T helper mucho riesgo de aparición de infecciones secundarias.

Tabla 2. Comparación de las terapias en desarrollo para la esclerosis múltiple.

La **terapia de ozono** podría resultar potencialmente beneficiosa para los pacientes con EMRR. Se ha demostrado que la terapia de ozono hace descender los niveles de Th17 (T helper 17) (**Izadi et al., 2020**). Las muestras de sangre fueron tomadas antes y después del tratamiento. El ozono se administra con autohemoterapia, en la que se toma sangre del paciente, se expone a ozono y luego se reintroduce en el paciente. La cantidad de células Th17 en la sangre periférica de los pacientes con EM era mayor que en la sangre de los controles. Lo que demuestra que las Th17 tienen un papel fundamental en la enfermedad. Después del tratamiento, los pacientes con EM mostraban en sangre periférica una proporción casi idéntica a la de los controles, lo que indica que la terapia de ozono disminuye el número de Th17 y, por lo tanto, las consecuentes citoquinas proinflamatorias,

dando lugar a una menor inflamación y un control del sistema inmunitario. No se describen efectos adversos, pero debe tenerse en cuenta que un mal tratamiento pueda ser responsable de una incorrecta función del sistema, dando lugar a infecciones secundarias, como pasa en otras terapias. Este tratamiento presenta notables ventajas como pueden ser la mejora de capacidad de transporte de oxígeno por los glóbulos rojos o la activación de enzimas intracelulares con efectos antioxidantes.

Todas las terapias en desarrollo abrirán camino para tratamientos personalizados en el futuro. Pueden verse comparadas en la **Tabla 2**.

6. PAPEL DE SARS-COV-2 EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La enfermedad provocada por SARS-CoV-2, la COVID-19, apareció en diciembre de 2019 y provocó una pandemia mundial con resultados desastrosos y continúa en la actualidad. Algunos pacientes presentan síntomas que son provocados por afectación al sistema nervioso, como son dolores de cabeza, pérdida del gusto y el olfato, pero también otros síntomas más graves como pueden ser neuropatías o daños musculares. Hay casos en los que los pacientes presentan meningitis y encefalitis, mielitis aguda y ataques epilépticos (**Adamczyk-Sowa et al., 2021**).

La evidencia proporcionada por las investigaciones actuales sugiere que la COVID-19 puede incrementar el riesgo de lesiones desmielinizantes en el SNC provocando enfermedades como la esclerosis múltiple (**Moore et al., 2021; Naser Moghadasi, 2021**). De hecho, la entrada de virus como el virus de Epstein-Barr, explicado anteriormente, es uno de los factores de riesgo desencadenantes de la enfermedad. Las infecciones en general son conocidas como precipitantes de recaídas en la EM. Más específicamente, las diferentes cepas de coronavirus han sido relacionadas con el desarrollo de lesiones de enfermedades desmielinizantes en modelos animales (**Moore et al., 2021; Palao et al., 2020**).

La desmielinización no es provocada por el virus en sí, sino por el descontrol del sistema inmunitario. El SARS-CoV-2 afecta provocando una tormenta de citocinas proinflamatorias y provocando una respuesta inmune inespecífica. Esta respuesta inmune completamente descontrolada hace posible que diversos tejidos se vean afectados provocando una enfermedad autoinmune en los pacientes e incluyendo el SNC dentro de los tejidos dañados. Es posible entonces pensar en que la entrada de cualquier virus de estas características sea responsable de la desmielinización y otros efectos provocando una enfermedad desmielinizante como es la esclerosis múltiple.

Se reporta un caso de esclerosis múltiple en una paciente de 29 años después de haberse infectado con SARS-CoV-2 (**Palao et al., 2020**). Esta paciente presenta neuritis óptica después de la infección. Sin embargo, los investigadores creen que la enfermedad había comenzado antes de la infección. Puede ser que, en este caso, SARS-CoV-2 haya actuado como un agente acelerador de la enfermedad en vez de ser una causa directa de la aparición de la enfermedad.

Es necesario comentar también que la infección por SARS-CoV-2, al contrario de lo que podría esperarse, no es más grave en pacientes ya diagnosticados con esclerosis múltiple. Los pacientes presentan la misma prevalencia que el resto de la población y la mayoría son asintomáticos o tienen síntomas leves (**Adamczyk-Sowa et al., 2021; Mallucci et al., 2021**).

Las investigaciones entonces refuerzan la idea de que la infección por SARS-CoV-2 pueda jugar un papel importante en las enfermedades desmielinizantes del SN. Sin embargo, no existe suficiente evidencia de que haya una relación de causalidad. Para lograr esclarecer la relación entre el SARS-CoV-2 y la esclerosis múltiple se precisa más investigación en ambos campos, individual y conjuntamente.

7. CONCLUSIONES

Las manifestaciones clínicas de la desmielinización son diversas. Las enfermedades desmielinizantes suponen un serio problema de salud. Aunque se haya avanzado mucho en este campo, es preciso conocer nuevas dianas y conseguir un mayor entendimiento de los procesos de desmielinización, neuroprotección y remielinización. Como la pérdida de células madre neuronales avanza con la edad, ciertas terapias que tienen como diana estas células y otras del SNC pueden no ser del todo adecuadas. Quizás la mejor manera de conseguir la regeneración neuronal sea realizar un trasplante autólogo con células madre neuronales inducidas. Sin embargo, lo más prometedor para el futuro será la combinación de estas terapias en desarrollo. Además, es interesante buscar una terapia adaptada a características genéticas individuales, así como adecuada al curso de la enfermedad.

Es además necesario reforzar la investigación en la prevención de las enfermedades desmielinizantes, ya que un diagnóstico temprano en la mayoría de los casos ayuda a controlar la enfermedad. Como ejemplo, en la esclerosis múltiple, una vez detectada la enfermedad, pueden utilizarse biomarcadores moleculares, haciendo posible la monitorización en las etapas más tempranas y el seguimiento del curso de la patología, pudiendo adaptar el tratamiento a cada estadio y forma de la enfermedad.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Adamczyk-Sowa, M., Mado, H., Kubicka-Bączek, K., Jaroszewicz, J., Sobala-Szczygieł, B., Bartman, W., & Sowa, P. (2021). SARS-CoV-2/COVID-19 in multiple sclerosis patients receiving disease-modifying therapy. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 201. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106451>
- De Jager, P. L., & Hafler, D. A. (2010). Uncovering the Genetic Architecture of Multiple Sclerosis. In *Blue Books of Neurology* (Vol. 35). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-6068-0.00003-6>
- Derfuss, T., Mehling, M., Papadopoulou, A., Bar-Or, A., Cohen, J. A., & Kappos, L. (2020). Advances in oral immunomodulating therapies in relapsing multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 19(4), 336–347. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30391-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30391-6)
- Filippi, M., Bar-Or, A., Piehl, F., Preziosa, P., Solari, A., Vukusic, S., & Rocca, M. A. (2018). Multiple sclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), 1–27. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0041-4>
- Franklin, R. J. M., & Ffrench-Constant, C. (2017). Regenerating CNS myelin - From mechanisms to experimental medicines. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(12), 753–769. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.136>
- Haahr, S., Plesner, A. M., Vestergaard, B. F., & Höllsberg, P. (2004). A role of late Epstein-Barr virus infection in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 109(4), 270–275. <https://doi.org/10.1046/j.1600-0404.2003.00221.x>
- Izadi, M., Tahmasebi, S., Pustokhina, I., Yumashev, A. V., Lakzaei, T., Alvanegh, A. G., Roshangar, L., Dadashpour, M., Yousefi, M., & Ahmadi, M. (2020). Changes in Th17 cells frequency and function after ozone therapy used to treat multiple sclerosis patients: Ozone therapy uses to treat multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 46, 102466. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102466>
- Li, Q. W., LEI, W., CHEN, C., & GUO, W. (2020). Recent advances of long noncoding RNAs involved in the development of multiple sclerosis. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 18(1), 36–46. [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(20\)30003-0](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(20)30003-0)
- Liu, X. B., & Schumann, C. M. (2014). Optimization of electron microscopy for human brains with long-term fixation and fixed-frozen sections. *Acta Neuropathologica Communications*, 2(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/2051-5960-2-42>
- Love, S. (2006). Demyelinating diseases. *Journal of Clinical Pathology*, 59(11), 1151–1159. <https://doi.org/10.1136/jcp.2005.031195>
- Lubetzki, C., Zalc, B., Williams, A., Stadelmann, C., & Stankoff, B. (2020). Remyelination in multiple sclerosis: from basic science to clinical translation. *The Lancet Neurology*, 19(8), 678–688. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30140-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30140-X)
- Lünemann, J. D., Ruck, T., Muraro, P. A., & Wiendl, H. (n.d.). *in multiple sclerosis*. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0268-z>
- Mallucci, G., Zito, A., Baldanti, F., Gastaldi, M., Fabbro, B. D., Franciotta, D., & Bergamaschi, R. (2021). Safety of disease-modifying treatments in SARS-CoV-2 antibody-positive multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 49, 102754. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102754>

- Moore, L., Ghannam, M., & Manousakis, G. (2021). A first presentation of multiple sclerosis with concurrent COVID-19 infection. *ENeurologicalSci*, 22, 100299. <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2020.100299>
- Muraro, P. A., Martin, R., Mancardi, G. L., Nicholas, R., Sormani, M. P., & Saccardi, R. (2017). Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, 13(7), 391–405. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.81>
- Naser Moghadasi, A. (2021). A 31-year-old female patient with concurrent clinical onset of multiple sclerosis and COVID-19: Possible role of SARS-CoV-2 in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Autoimmunity Reviews*, 20(5), 102803. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102803>
- Oliva, S. T. (2004). *Esclerosis múltiple desmielinizantes*. 23, 86–90.
- Palao, M., Fernández-Díaz, E., Gracia-Gil, J., Romero-Sánchez, C. M., Díaz-Maroto, I., & Segura, T. (2020). Multiple sclerosis following SARS-CoV-2 infection. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 45, 102377. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102377>
- Pluchino, S., Smith, J. A., & Peruzzotti-Jametti, L. (2020). Promises and Limitations of Neural Stem Cell Therapies for Progressive Multiple Sclerosis. *Trends in Molecular Medicine*, 26(10), 898–912. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.04.005>
- Pugliatti, M., Sotgiu, S., & Rosati, G. (2002). The worldwide prevalence of multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 104(3), 182–191. [https://doi.org/10.1016/S0303-8467\(02\)00036-7](https://doi.org/10.1016/S0303-8467(02)00036-7)
- Pulido-Valdeolivas, I., Andorrà, M., Gómez-Andrés, D., Nakamura, K., Alba-Arbalat, S., Lampert, E. J., Zubizarreta, I., Llufríu, S., Martínez-Heras, E., Solana, E., Sola-Valls, N., Sepulveda, M., Tercero-Urbe, A., Blanco, Y., Camos-Carreras, A., Sanchez-Dalmau, B., Villoslada, P., Saiz, A., & Martínez-Lapiscina, E. H. (2020). Retinal and brain damage during multiple sclerosis course: inflammatory activity is a key factor in the first 5 years. *Scientific Reports*, 10(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70255-z>
- Rayatpour, A., & Javan, M. (2021). Targeting the Brain Lesions Using Peptides: A Review Focused on the Possibility of Targeted Drug Delivery to Multiple Sclerosis Lesions. *Pharmacological Research*, 105441. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105441>
- Sparaco, M., & Bonavita, S. (2021). The role of sex hormones in women with multiple sclerosis: From puberty to assisted reproductive techniques. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 60, 100889. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2020.100889>
- Stadelmann, C., Timmler, S., Barrantes-Freer, A., & Simons, M. (2019). Myelin in the central nervous system: Structure, function, and pathology. *Physiological Reviews*, 99(3), 1381–1431. <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2018>
- Villoslada, P. (2016). Neuroprotective therapies for multiple sclerosis and other demyelinating diseases. *Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders*, 1(1). <https://doi.org/10.1186/s40893-016-0004-0>
- Xin, W., & Chan, J. R. (2020). Myelin plasticity: sculpting circuits in learning and memory. *Nature Reviews Neuroscience*, 21(12), 682–694. <https://doi.org/10.1038/s41583-020-00379-8>